



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/Fl/intro>

# Kryopyriiniin liittyvät jaksoittaiset oireyhtymät

Versio 2016

## 1. MITÄ OVAT CAPS-OIREYHTYMÄT?

### 1.1 Mikä se on?

Kryopyriiniin liittyvät jaksoittaiset oireyhtymät eli CAPS-oireyhtymät (CAPS, Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) ovat harvinaisia autoinflammatorisia sairauksia. Autoinflammatorisissa sairauksissa elimistö pitää yllä tulehdusta, vaikkei elimistössä havaita ulkoisia taudinaiheuttajia. CAPS-oireyhtymiä on kolme: periytyvä autoinflammatorinen kylmäurtikaria (FCAS, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), Muckle-Wellsin oireyhtymä (MWS, Muckle-Wells Syndrome) ja imeväisiän krooninen hermosto-, nivel- ja iho-oireyhtymä (CINCA, Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome). Aikaisemmin oireyhtymiä pidettiin erillisinä sairauksina, vaikka niiden oireet ovat hyvin yhteneväiset: usein potilailla esiintyy kuumetta, nokkosrokkoa muistuttavaa ihottumaa ja useissa eri elimissä esiintyvän tulehduksen (systemisen tulehduksen) aiheuttamia niveloireita.

Nykyään ymmärretään, että nämä kolme CAPS-oireyhtymää muodostavat tautijatkumon, joka ulottuu lievästä periytyvästä autoinflammatorisesta kylmäurtikariasta (FCAS) vaikeaan perinnölliseen imeväisiän krooniseen hermosto-, nivel- ja iho-oireyhtymään (CINCA). Muckle-Wellsin oireyhtymä (MWS) on näiden keskivaikea välimuoto. Molekyyligeneettisissä tutkimuksissa on havaittu, että kaikissa kolmessa oireyhtymässä esiintyy mutaatioita samassa geenissä.

### 1.2 Kuinka tavallinen se on?

CAPS-oireyhtymät ovat erittäin harvinaisia ja niitä esiintyy vain

---

muutamalla ihmisellä miljoonasta. Todennäköisesti kaikkia CAPS-tapauksia ei kuitenkaan tunnisteta. CAPS-oireyhtymiä esiintyy kaikkialla maailmassa.

### **1.3 Mikä sen aiheuttaa?**

CAPS-oireyhtymät ovat perinnöllisiä sairauksia. Niiden taustalla vaikuttaa CIAS1-geenin (NLRP3-geenin) mutaatio. CIAS1-geeni koodaa kryopyriinia, joka on tärkeä, elimistön tulehdusreaktioon osallistuva valkuaisaine. Mutaation seurauksena valkuaisaineen toiminta tehostuu ja elimistön normaali tulehdusreaktio häiriintyy. CAPS-oireyhtymille tyypilliset oireet ovat seurausta tästä elimistön kohtuuttoman voimakkaasta tulehdusreaktiosta.

CINCA-potilaista 30 prosentilla ei ole mutaatioita CIAS1-geenissä. Mutaatioiden tyyppi vaikuttaa jossain määrin taudin vaikeusasteeseen: lieviä tautimuotoja sairastavilta potilailta löydettyjä mutaatioita ei ole löydetty vakavia tautimuotoja sairastavilta potilailta ja vastaavasti vakavia tautimuotoja sairastavilta potilailta löydettyjä mutaatioita ei ole löytynyt lieviä tautimuotoja sairastavilta potilailta. Myös muut perintö- ja ympäristötekijät saattavat vaikuttaa taudin vaikeusasteeseen ja potilaan oireisiin.

### **1.4 Onko se perinnöllinen?**

CAPS-oireyhtymät ovat autosomissa vallitsevasti eli dominantisti periytyviä tauteja, mikä tarkoittaa, että taudin periytymiseen riittää, kun toisella vanhemmista on tauti ja mutaatio CIAS1-geenissä. Ihmisen perimä muodostuu geenipareista, joiden toinen geeni on peritty isältä ja toinen äidiltä. Todennäköisyys, että lapsi perii sairaalta vanhemmaltaan mutatoituneen CIAS1-geenin, on siis 50 %. Geenimuutos voi tapahtua myös hedelmöityksen yhteydessä. Silloin molemmat vanhemmat ovat terveitä eikä heistä kummallakaan ole CIAS1-geenin mutaatiota. Tällöin todennäköisyys, että seuraavallakin lapsella olisi kyseinen geenimutaatio, ei ole sen suurempi kuin muullakaan väestöllä

### **1.5 Tarttuuko se?**

CAPS-oireyhtymät eivät ole tarttuvia tauteja.

---

## 1.6 Mitkä ovat sen pääasialliset oireet?

Ensimmäinen oire on yleensä ihottuma, joka on pääasiallinen oire kaikissa kolmessa CAPS-oireyhtymässä. Nokkosihottumaa muistuttava täpläinen ja näppyläinen (makulopapulaarinen) vaeltava ihottuma ei yleensä kutia. Ihottuman rajuus vaihtelee eri potilailla ja oireyhtymän aktiivisuuden mukaan.

Periytyvä autoinflammatorinen kylmäurtikaria (FCAS, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) tunnettiin aikaisemmin nimellä familiaalinen kylmäurtikaria (FCU, Familial Cold Urticaria). Sille tyypillisiä oireita ovat kylmäaltistukseen liittyvät lyhyet, toistuvat kuumekohtaukset, ihottuma ja nivelkipu. Muita tavallisesti esiintyviä oireita ovat sidekalvotulehdus ja lihaskipu. Oireet alkavat tavallisesti 1-2 tunnin kuluttua siitä, kun potilas on altistunut kylmälle tai suurelle lämpötilan muutokselle. Tautikohtaus on yleensä lyhyt (alle 24 tuntia). Kohtaukset paranevat itsestään ilman erityistä hoitoa. Tavallisesti yö on ollut lämmin ja potilas on voinut aamulla hyvin, mutta myöhemmin päivällä vointi on huonontunut kylmäaltistuksen jälkeen. Tauti alkaa tavallisesti varhain, jo lapsen syntyessä tai viimeistään puolen vuoden ikäisenä. Tautikohtauksen aikana tulehdusarvot ovat koholla. FCAS vaikuttaa potilaiden elämänlaatuun vaihtelevasti. Usein toistuvat tautikohtaukset ja vaikeat oireet voivat heikentää elämänlaatua merkittävästi. FCAS-oireyhtymässä ei kuitenkaan tavallisesti esiinny myöhäiskomplikaatioita, kuten kuulon heikkenemistä tai amyloidoosia.

Muckle-Wellsin oireyhtymälle (MWS) ovat ominaisia toistuvat kuumekohtaukset ja ihottumat, joihin liittyy nivel- ja silmätulehduksia. Tosin potilaalla ei välttämättä aina ole kuumetta tautikohtauksen aikana. Krooninen väsymys on erittäin yleistä.

Tautikohtauksella ei yleensä ole tunnistettavia laukaisevia tekijöitä. Vain harvoissa tapauksissa altistuminen kylmälle on laukaissut tautikohtauksen. Taudin kulku vaihtelee eri potilailla. Toistuvat tautikohtaukset ovat tavallisia, mutta oireet saattavat olla jatkuviakin. Samoin kuin FCAS-oireyhtymässä myös MWS-oireyhtymän oireet usein pahenevat iltaa kohden. Oireita esiintyy ensimmäisen kerran varhaislapsuudessa, mutta tauti voi ilmetä myös myöhemmin lapsuusiässä.

Lapsuudessa tai murrosiän jälkeen varhaisaikuisuudessa alkava kuurous on yleistä (esiintyy potilaista noin 70 prosentilla). Amyloidoosi on MWS-

---

oireyhtymän vakavin komplikaatio ja kehittyy aikuisiässä noin 25 prosentille potilaista. Amyloidoosissa tulehdukseen liittyvää valkuaisainetta (amyloidia) kertyy elimiin (esimerkiksi munuaisiin, suoleen, iholle tai sydämeen). Amyloidin kertyminen (amyloidoosi) johtaa vähitellen elinten, erityisesti munuaisten, toiminnan heikkenemiseen. Ensimmäinen oire on valkuaisen esiintyminen virtsassa. Amyloidoosin seurauksena voi kehittyä munuaisten vajaatoiminta. Amyloidoosi ei ole vain CAPS-oireyhtymille ominainen komplikaatio, vaan voi liittyä myös muihin pitkäaikaisiin tulehdussairauksiin.

Tautikohtauksen aikana tulehdusarvot ovat koholla. Jos tauti on erityisen vaikea, tulehdusarvot saattavat olla koholla jatkuvasti. MWS vaikuttaa potilaiden elämänlaatuun vaihtelevasti.

Perinnöllinen imeväisiän krooninen hermosto-, nivel- ja iho-oireyhtymä (CINCA) on CAPS-oireyhtymistä vakavin. Ensimmäinen oire on yleensä ihottuma, joka vauvalla on jo syntyessään tai ilmaantuu ensimmäisen elinvuoden aikana. Kolmannes potilaista syntyy ennenaikaisesti tai on raskauden keston nähden pienikokoisia. Kuume voi olla lievää ja esiintyä jaksoittain. Kaikilla kuumetta ei kuitenkaan ole. Potilaat tuntevat itsensä usein väsyneiksi.

Luu- ja niveltulehdusten vakavuus vaihtelee. Noin kahdella kolmesta potilaasta esiintyy vain nivelkipua tai ohimenevää nivelten turvotusta tautikohtausten aikana, mutta joka kolmannella potilaalla ruston liikakasvu aiheuttaa vakavia ja invalidisoivia niveloireita. Liikakasvun seurauksena voi kehittyä epämuodostuma, joka on kivulias ja pienentää nivelen liikelaajuutta. Niveloireet esiintyvät yleensä symmetrisesti (eli yhtä aikaa molemmissa käsissä tai jaloissa) ja tavallisimmin polvilla, nilkoissa, ranteissa tai kyynärpäissä. Taudille ominaiset muutokset näkyvät röntgenkuvissa. Ruston liikakasvun aiheuttamia nivelvaivoja esiintyy yleensä varhaislapsuudessa, ennen kuin potilas on täyttänyt kolme vuotta.

Lähes kaikilla potilailla on pitkäaikaisen ei-märkäisen aivokalvotulehduksen (krooninen aseptinen meningiitti) aiheuttamia keskushermoston poikkeavuuksia. (Ei-märkäinen eli aseptinen aivokalvotulehdus on aivoja ja selkäydintä ympäröivien kalvojen, muun kuin infektion aiheuttama tulehdus.) Pitkäaikainen tulehdus kasvattaa kallonsisäistä painetta, mikä saattaa aiheuttaa esimerkiksi pitkäaikaista päänsärkyä, oksentelua ja ärtyisyyttä pienissä lapsissa.

---

Silmänpohjatutkimuksessa (oftalmoskopia) näkyy näköhermon nystyn turvotus (papilledema). Kallonsisäisen paineen kasvuun liittyvien oireiden voimakkuus vaihtelee. Vakavimmissa tapauksissa potilailla esiintyy satunnaisesti myös epileptisiä kohtauksia ja kognitiivista heikentymistä (muistin ja muiden älyllisten toimintojen häiriö). Oireita voi esiintyä myös silmissä. Silmän etu- ja/tai takaosassa voi olla tulehdus, joka ei riipu näköhermon nystyn turvotuksesta (papilledema). Aikuisiässä silmän tulehdukset voivat johtaa näön menetykseen. Perseptiivinen huonokuuloisuus (sisäkorvan toiminnan häiriintymisestä johtuva kuulon menetys) on yleistä ja kehittyy varhaisnuoruudessa tai myöhemmin. Iän myötä 25 prosentille potilaista kehittyy amyloidoosi. Pitkäaikaisen tulehduksen seurauksena lapsen kasvu saattaa hidastua ja murrosiän alkaminen viivästyä. Useimmilla potilailla tulehdusarvot ovat jatkuvasti koholla. Potilastutkimuksissa havaitaan usein, etteivät edellä kuvatut oireet rajoitu tiettyyn tautimuotoon. Altistuminen kylmälle saattaa vaikuttaa myös MWS-oireyhtymää sairastavan potilaan oireisiin (esimerkiksi talvisin kohtauksia saattaa esiintyä useammin) tai hänellä saattaa olla usein toistuvaa päänsärkyä tai oireeton näköhermon nystyn turvotus (papilledema), jotka ovat CINCA-oireyhtymälle tyypillisten, lievien keskushermosto-oireiden ilmenemismuotoja. Hermosto-oireita saattaa ilmaantua lapsen iän karttuessa. Toisilleen sukua olevilla CAPS-potilailla oireiden vakavuus vaihtelee jonkin verran. CINCA-oireyhtymän vakavia ilmenemismuotoja (ruston liikakasvusta aiheutuneet nivelvaivat, vakavat hermosto-oireet) ei kuitenkaan ole koskaan todettu potilailla, joiden suvussa esiintyy CAPS-oireyhtymien lievempiä muotoja (FCAS tai MWS).

### **1.7 Onko tauti samanlainen kaikilla lapsilla?**

CAPS-oireyhtymien vakavuus vaihtelee suuresti. FCAS-oireyhtymä on lievä ja sen ennuste on hyvä. MWS-oireyhtymä luokitellaan keskivaikeaksi, koska potilas saattaa kuuroutua tai hänelle voi kehittyä amyloidoosi. CINCA on oireyhtymistä vakavin. Eroja on myös hermosto- ja niveloireiden vakavuudessa.